

## プロシーディング (第1回若手奨励賞受賞論文)

### 右手指に急速に壊疽性病変を生じた抗リン脂質抗体症候群の1例

仁 木 真理子<sup>1)</sup>, 井 上 奈津子<sup>2)</sup>, 福 本 大 輔<sup>2)</sup>, 山 本 忠 正<sup>2)</sup>,  
安 齋 眞 一<sup>2)</sup>, 久 保 宜 明<sup>2)</sup>, 荒 瀬 誠 治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター, <sup>2)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚運動系病態医学講座皮膚科学分野  
(平成21年5月26日受付)

(平成21年5月29日受理)

#### はじめに

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome; APS) は, 血栓症や習慣性流産をきたす自己免疫疾患である。今回, 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease; MCTD) を基礎疾患にもつ患者に指尖壊疽を生じ, APS と診断した1例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者: 71歳, 女性

主訴: 右第4指の壊疽, 右第2, 3, 5指の潰瘍

既往歴: 平成3年に混合性結合組織病 (MCTD) と診断され, 現在 PSL 7.5mg と mizoribine 50mg を内服中。平成17年に発熱や痙攣発作があった。平成19年に一過性の意識消失発作が出現, EEG でてんかん性と診断された。脳 MRI では異常所見はなかった。2経妊2経産で流産の既往はない。

現病歴: 平成20年7月1日朝に右手指先端に痛みを伴う水疱を生じたため, 近医 (皮膚科) を受診した。リンデロン VG 軟膏®の外用で軽快しないため, 7月4日当科を受診した。当初虫刺症などを考え, デルモベート軟膏®を処方したが, 7月9日に突然右第4指先端が黒色に変化していることに気付き, 7月11日に当科を再度受診し同日入院した。

入院時現症: 右第4指の先端は黒色壊死となり, PIP 関節部, 第2, 3, 5指の外側にも潰瘍がみられた。手指の硬化はなし。指尖以外にも, 小指球部, 手関節に一部壊死を付着する潰瘍があった (図1)。



図1 右第4指の先端は黒色壊死となり, 同指のPIP関節部や第2, 3指にも潰瘍があった。

#### 入院時検査所見:

サーモグラフィー (7月14日): 右第4指先端潰瘍部は低温域であったが, 潰瘍周囲は逆に高温域であり, 代償的に血流が改善されていた。患側反対側の左手背は低温となっていた (図2上段)。

サーモグラフィー冷水負荷 (8月1日): レイノー現象を誘発するために施行した。冷水負荷後10分の回復率は右第4指では100%であり, 患側では, 明らかなレイノー現象は誘発されなかった。左手指第3, 4指では45%と回復率が低下していた (図2下段)。

頭部 MRI (9月3日): 左頭頂部皮質部に小さな皮質梗塞を思わせる所見が認められる。

臨床検査所見: WBC 4700/ $\mu$ l (neutro 74.3%, mono 5.0%, eosino 0.3%, baso 0.7%, lympho 18.4%), Hb 11.5g/dl, RBC 379万/ $\mu$ l, Ht 34.1% PLT 17.2万/ $\mu$ l, GOT 17U/l, GPT 9U/l, LDH 222U/l, T-bil 0.6mg/dl, ALP 318U/l,  $\gamma$ -GTP 42U/l, T-cho 280mg/dl, TG 152mg/dl, HDL-C 71mg/dl, CK 78U/l, TP 7.5g/dl (Alb 58.1%,

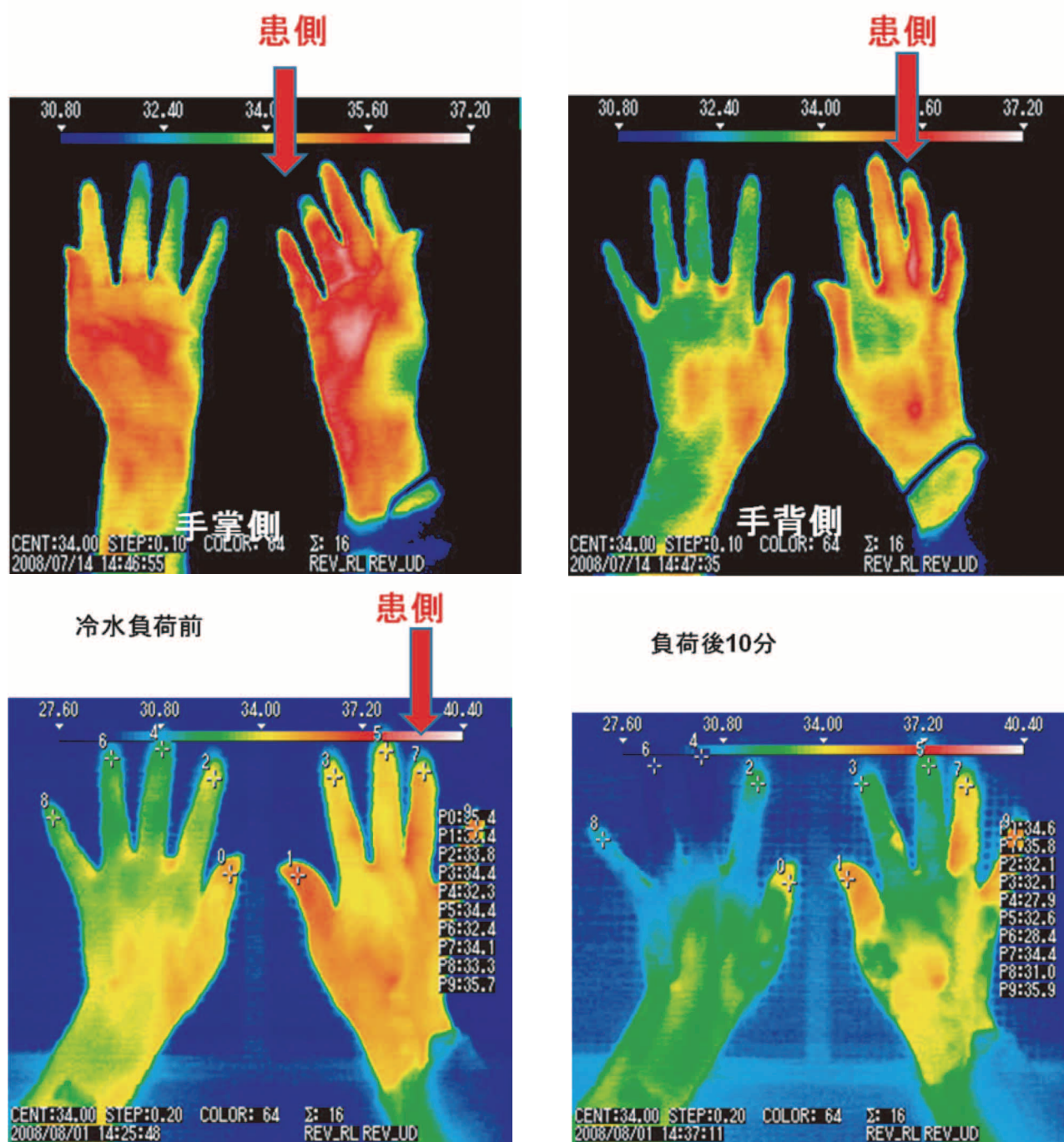


図2 上段：患側よりも健側の手指が低値であった。  
下段：患側よりも健側の回復率が低下していた。

$\alpha_1$  3.1%,  $\alpha_2$  9.7%,  $\beta$  10.1%,  $\gamma$  19.0%), Alb 3.7g/dl, UA 7.2mg/dl, BUN 19mg/dl, Cr 0.89mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.1mEq/l, Cl 107mEq/l, CRP 1.19mg/dl, ESR 68mm/1h, C 391mg/dl, C4 15mg/dl, CH 5037U/ml, STS 陰性, TPHA 陰性

凝固止血関連検査：PT% 111.3%, PT 12.0sec, PT-INR 0.94, APTT 61.6sec, FIB 296, FDP 2 $\mu$ g/ml, Dダイマー 0.7 $\mu$ g/ml, AT Ⅲ101.3%, TAT 0.9ng/ml, PIC 0.6 $\mu$ g/ml, プロテインC活性104%, プロテインS抗原量90%

血清・免疫学的検査：膠原病の自己抗体に関しては、抗核抗体640倍，抗 RNP 抗体 1，ループスアンチコアグラント1.83で高値，抗 ds-DNA 抗体12IU/ml，抗 Sm 抗体（-），LE テスト（-），抗ミトコンドリア抗体（-），PR 3-ANCA（-），MPO-ANCA（-），抗 SS-A 抗体（-），抗 SS-B 抗体（-），抗 Scl-70抗体（-），抗セントロメア抗体（-）， $\beta$ 2-GP 1 依存性抗 CL 抗体1.3未満，抗 CL 抗体 5（正常範囲内）

治療および経過：入院後 7 月 11 日より PGE1 製剤（リプル®）点滴を開始し，7 月 25 日からアンブラグ®の内服を追加した。まず局所の壊死組織を化学的デブリードマンの目的でゲーベンクリームを使用し，その後，プロスタンディン軟膏塗布に変更した。露出した骨の上に肉芽があがらないため，鋭匙で骨を削る処置を加え，肉芽の増殖を促した。8 月 22 日より，APS との診断のもと，バイアスピリン®（100mg）1T 内服を開始した。局所は半米粒大の潰瘍までに縮小したため 9 月 21 日退院した（図 3）。



図 3 わずかな潰瘍が残るのみとなった。

## 考 察

SLE，強皮症，皮膚筋炎をはじめとする膠原病では微小循環障害に基づく皮膚潰瘍はしばしばみられるが，MCTD に皮膚潰瘍を生じたとの報告は少ない<sup>1,2)</sup>。また，指尖潰瘍発症時は MCTD の病勢は安定しており，夏季に急速に右手のみに壊疽性病変を生じたことから，MCTD の末梢循環不全による症状とは考えにくく，血栓/塞栓症を強く疑った。血液検査では APTT の延長に加え，ループスアンチコアグラントが陽性（12 週後でも陽性）であった。

現在 APS の分類基準として札幌クライテリア・シド

ニー改変が広く知られている<sup>3,4)</sup>（表 1）。本人の了承を得られず組織検査は施行しなかったため病理学的には血栓症の存在を確認できなかったが，臨床所見と経過から MCTD に続発した APS と診断した。

APS において皮膚病変は重要な初発症状となり APS 患者 200 例のうち 31% が，皮膚病変を初発症状としたとの報告がある。最も多い皮膚病変は網状皮斑で全体の 25% に認められたと報告されている<sup>5)</sup>。指尖壊死は初発症状としては 2～3%，出現頻度としては，3～8% にみられる<sup>6)</sup>（表 2）。

治療としては，一般的には静脈血栓の再発予防に関しては他の血栓傾向と同様にワーファリンが中心であるが，動脈血栓にはワーファリンと抗血小板薬を中心とした治療の両者があり，一定の見解を得ていない<sup>3,6)</sup>。今回は動脈血栓と考え，比較的安全で副作用の少ないアスピリン 100mg/日内服を行った。現在も再発なく経過しており，自験例において少量アスピリンの内服は有効で

表 1 札幌クライテリア・シドニー改変分類基準

## 抗リン脂質抗体症候群(APS)の分類基準

少なくとも一つの臨床所見と少なくとも一つの検査所見を有するもの

### ■臨床所見

#### ①・血栓症

1 回以上の動脈，静脈，小血管の血栓の存在（臓器，組織は問わないが，浅部静脈血栓は除外）

血栓は客観的に判断されること（明白な画像診断か組織学的診断）

#### II・産科的臨床所見

1) 妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡（形態学的異常なし）

2) 妊娠 34 週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癇や胎盤循環不全と認識できる早産（形態学的異常なし）

3) 妊娠 10 週未満の 3 回以上の連続した原因不明習慣流産（夫婦いずれかの染色体異常，子宮奇形，内分泌異常を除外）

### ●検査所見：12 週以上の間隔で 2 回以上陽性

1. 血漿中の lupus anticoagulant (LA) 陽性

2. 血清か血漿中の抗カルジオリピン抗体 IgG か IgM が中高力価

：標準化された方法で > 40GPL，> 40MPL あるいは > 99 パーセンタイル

3. 血清か血漿中の高  $\beta$  2GPI 抗体 IgG か IgM 陽性

：標準化された方法で > 99 パーセンタイル

表 2 抗リン脂質抗体症候群でみられる皮膚病変の頻度

	初発症状としての頻度	出現頻度 (%)
網状皮斑	18~20	24~26
指尖壊死	2~3	3~8
爪下線状出血	2	1~5
浅在性静脈血栓症	2	5
皮膚潰瘍	4	6~8
血小板減少性紫斑病	2	4
血管炎様皮疹	2~3	3~4
広範な皮膚壊死	2	2
primary anetoderma	0	2
計	29~31	40~49 (%)

血管炎・血管障害ガイドライン(2008年11月)より抜粋

あったと考える。

膠原病患者に急速に皮膚潰瘍を生じた場合はAPSの関与も考慮し<sup>7)</sup>、精査を進めていく必要がある。

## 文 献

- 1) 高橋政史, 古川裕利, 高根沢まるみ, 中村晃一郎  
他: 難治性潰瘍を伴った混合性結合組織病の2例.  
臨床皮膚科, 57: 160-163, 2003
- 2) 下江敬生, 新谷久恵, 黒田広生: 下腿に多発潰瘍を  
生じたMCTD. 皮膚病診療, 18(11): 1023-1026, 1996
- 3) 小寺雅也: 診断に役立つ抗リン脂質抗体症候群のま  
とめ. 日皮会誌, 118: 2748-2750, 2008
- 4) Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W.,  
*et al.*: International consensus statement on an up-  
date of the classification criteria for definite an-  
tiphospholipid syndrome (APS). J. Thromb. Haemot.,  
4: 295-306
- 5) Francès, C., Niang, S., Laffitte, E., Pelletier, F., *et al.*:  
Dermatologic manifestation of the antiphospholipid  
syndrome: two hundred consecutive case. Arthritis.  
Rheum., 52: 1785-1793, 2005
- 6) 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・  
血管障害ガイドライン. 日皮会誌, 118: 2095-2187,  
2008
- 7) 長谷川稔: 膠原病に伴う抗リン脂質抗体症候群を見  
逃さないために. 日皮会誌, 116: 1958-1961, 2006

## *A case of antiphospholipid syndrome with rapidly progressive necrotic skin lesions on the right fingers*

Mariko Niki<sup>1)</sup>, Natsuko Inoue<sup>2)</sup>, Daisuke Fukumoto<sup>2)</sup>, Tadamasa Yamamoto<sup>2)</sup>, Sinichi Ansai<sup>2)</sup>, Yoshiaki Kubo<sup>2)</sup>, and Seiji Arase<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, and <sup>2)</sup>Department of Dermatology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

### SUMMARY

A 77-year-old female was referred to our clinic in July 4, 2008 with a week history of rapidly progressive necrotic skin lesions on her right fingers. She had been under treatments of mixed connective tissue disease (MCTD) since 1991. Laboratory findings revealed prolongation of activated partial thromboplastin time (aPTT) and the presence of lupus anticoagulant. We diagnosed this case as MCTD followed by antiphospholipid syndrome (APS). After the treatment of Prostaglandin E1 and Sarpogrelate hydrochloride, low dose of oral aspirin was started. Necrotic lesions of her fingers improved gradually, and she was discharged in September 21. APS should be considered when we see rapidly progressive necrotic skin lesions on patients with collagen diseases.

Key words : rapidly progressive necrotic skin lesions, mixed connective tissue disease, lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome

備考：受賞対象となった研究内容は現在，他誌に投稿中のため，本誌編集委員会は徳島医学会賞贈与規程第2条「本賞は本会において優れた研究を発表し，かつ受賞後速やかに四国医学雑誌にその研究成果を原著，総説，プロシーディング等論文として発表する本会会員に授与する」にのっとりプロシーディングとして受理しました。